



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Antígeno prostático específico correlacionado al estudio
histopatológico en pacientes con enfermedad prostática,
Hospital Edgardo Rebagliati Martins, 2010**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Anatomía Patológica

AUTOR

Hipolito Jorge Vilcapaza Atamari

LIMA – PERÚ
2014

RESUMEN

Introducción: El cáncer de próstata es el segundo en frecuencia en hombres a nivel mundial, su incidencia ha aumentado por el uso de métodos de detección precoz: las revisiones rutinarias, el antígeno prostático específico (PSA) y sus fracciones, como método de tamizaje y la accesibilidad y eficacia diagnóstica de la biopsia transrectal. En nuestro país, se presenta con tasas de incidencia moderadas pero en crecimiento, hecho correlacionado con el incremento de la esperanza de vida y la longevidad según lo manifestado por el Ministerio de Salud, la mayoría de los casos es detectada en estadíos avanzados. Se tienen anualmente un promedio de 4142 casos nuevos de cáncer de próstata a nivel nacional.

Clásicamente, se ha considerado que los adenocarcinomas con un patrón histológico típicamente acinar están originados en el lóbulo periférico de la glándula, a partir de los acinis prostáticos. Más del 95% de las neoplasias de las glándulas prostáticas pertenecen a este grupo, el resto representan variantes o patrones histológicos, que en ocasiones pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial.

La clasificación de Gleason es el método histopatológico más utilizado y aceptado para proporcionar información sobre el pronóstico del cáncer de próstata.

Objetivo: Estudiar la asociación entre los niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) con los diferentes grados de agresividad según la Escala de Gleason y los patrones histológicos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2010.

Metodología: Se revisaron los informes histopatológicos de las biopsias transrectales de próstata con niveles de PSA mayores a 4 ng/ml de todos los pacientes remitidos al servicio de Anatomía Patológica, por sospecha de adenocarcinoma, entre enero del 2010 a diciembre del 2010.

Resultados: La presencia de adenocarcinoma se encuentra relacionada con el mayor nivel de PSA, la asociación entre los niveles de PSA y puntaje Gleason en biopsias transrectales fue significativa. La variante histológica microacinar mixta es la más frecuente al igual que los patrones cribriforme, sólido, hipernefroide, escirro y al igual que la permeación perineural y extensión extraprostática se presentan con más frecuencia en adenocarcinomas pobremente diferenciados y se asocian a niveles de PSA >20 ng/ml. La microacinar común es la segunda más frecuente y se asocia a nivel de PSA <20 ng/ml. La variante sólida mixta se asocia a nivel de PSA 10-19 ng/ml.

Conclusión: Sí existe asociación entre los niveles elevados de PSA con los grados de agresividad según la Escala de Gleason y los patrones histológicos. El patrón histológico microacinar mixto, cribriforme, sólida, hipernefroide y escirro se asocian a adenocarcinoma pobremente diferenciado de próstata y niveles de PSA > 20ng/ml. El patrón histológico microacinar común y sólida mixta se asocia a adenocarcinoma pobremente diferenciado de próstata y niveles de PSA < 20ng/ml. La permeación perineural y la extensión extraprostática se asocian a adenocarcinoma de próstata pobremente diferenciado y niveles de PSA > 20ng/ml. El 47.87% de pacientes estudiados resultaron negativos a adenocarcinoma de próstata.

Palabras clave

Adenocarcinoma prostático; Puntaje de Gleason; Antígeno prostático específico

INDICE

Resumen.....	04
1. Planteamiento del estudio.....	05
Planteamiento del problema	05
Antecedentes del problema	07
Marco teórico	08
Objetivos	16
2. Material y métodos	18
Diseño del estudio	18
Universo	18
Muestra del estudio	18
Criterios de inclusión	19
Criterios de exclusión	19
Recolección de datos	19
Procesamiento de datos	20
3. Resultados.....	21
4. Discusión.....	30
5. Conclusiones.....	36
6. Bibliografía.....	37
7. Anexos.....	42

I. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

1.1 Planteamiento del Problema:

1.1.1 Descripción del problema

Es la neoplasia más frecuente en la población masculina y la segunda causa de muerte por cáncer. El aumento en la frecuencia es especialmente notorio a partir de la sexta década de la vida. En el Perú, el cáncer de próstata se presenta con tasas de incidencia moderadas pero en crecimiento, hecho correlacionado con el incremento de la esperanza de vida y la longevidad según lo manifestado por el Ministerio de Salud ³. Es una enfermedad que usualmente se detecta a partir de la quinta década de vida (55 años en adelante) y en nuestro país, la mayoría de los casos es detectada en estadíos avanzados (estadíos clínicos III y V); sin embargo, no es totalmente clara la tasa de mortalidad atribuida a la enfermedad ya que subyacen comorbilidades que afectan estas estadísticas ⁴. Entre los factores implicados en este espectacular crecimiento son: la mayor toma de conciencia de la población frente a este problema sanitario, la puesta en marcha de medidas de detección precoz en revisiones rutinarias, el advenimiento del PSA y sus fracciones como método rutinario fiable de despistaje, y la accesibilidad y eficacia diagnóstica de la biopsia transrectal. Se tienen anualmente un promedio de 4 142 casos nuevos de cáncer de próstata a nivel nacional; de otro lado, se conoce que la Seguridad Social – EsSalud tiene una cobertura que alcanza al 21,4% de la población nacional ⁵ por lo que se espera que dicha institución trate a 886 pacientes con dicha patología. Del total de pacientes, el 78% se detectará cuando estén en estadíos avanzados de la enfermedad (III – IV) ⁷, por lo que se espera que en EsSalud se traten 691 pacientes anualmente.

El cáncer de próstata es con mucha frecuencia asintomático durante largos períodos de tiempo, y su detección depende en gran medida de programas de screening específicos o de su búsqueda intencionada en revisiones rutinarias.

Sin embargo, aún siendo un cáncer con gran prevalencia en nuestra sociedad, su mortalidad está descendiendo en los últimos años.

El cáncer de próstata también puede ser un problema diagnóstico para el patólogo. Los programas de calidad instaurados en los sistemas actuales de salud y la propia presión asistencial hospitalaria, hacen que cada vez en mayor medida a los patólogos se les exijan informes rápidos, completos e inequívocos, en ocasiones con muy escaso material o con cáncer mínimamente representado en la muestra remitida. Este es un problema común a todas las biopsias pequeñas, tanto endoscópicas como obtenidas por punción con aguja gruesa en la próstata, a este problema se añade la amplia variabilidad histológica del carcinoma prostático, la profusión de lesiones benignas que simulan cáncer y, viceversa, los carcinomas simulan en ocasiones ser lesiones benignas.

Aparte del adenocarcinoma convencional y de otras variantes histológicas más o menos frecuentes, existe un grupo de adenocarcinomas «difíciles» que se caracterizan por simular las dos lesiones benignas que prácticamente nunca faltan en cualquier biopsia de próstata: la hiperplasia y la atrofia.

Algunos estudios han demostrado cierta correlación entre los niveles elevados de PSA y la agresividad del cáncer de próstata. Asimismo, diversos estudios han demostrado que tanto la edad como el tamaño de masa tumoral se correlacionan directamente con niveles elevados de PSA. Estos antecedentes nos permiten sugerir que se podría predecir casos de adenocarcinoma pobremente diferenciado y/o agresivo en pacientes que presenten niveles elevados de PSA. A la fecha, en nuestro medio, existen escasos estudios que evalúen la asociación de estas variables en las biopsias transrectales. Por lo tanto, el presente estudio tiene por objetivo determinar la asociación de los niveles elevados de antígeno prostático específico con la escala de Gleason y los patrones histológicos del adenocarcinoma prostático en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el año 2010.

1.1.2 Antecedentes del Problema

El PSA se conoce como un marcador tumoral de cáncer de próstata. La elevación del PSA en plasma es proporcional a la masa tumoral presente y, de esta forma, el PSA en sangre es un gran test para detectar la presencia de un cáncer de próstata. Cuanto más avanzado sea el proceso tumoral será más frecuente encontrar valores por encima de la normalidad y éstos suelen ser más elevados. No obstante, un cierto porcentaje de pacientes con cáncer de próstata tiene unos niveles de PSA normales.

Aunque los niveles elevados de PSA se pueden encontrar en pacientes con cáncer de próstata también se pueden dar en otras patologías prostáticas, como en la hiperplasia benigna de próstata o la prostatitis. De ese modo el PSA, como sucede con otros marcadores tumorales, no es una prueba específica de un adenocarcinoma de próstata y su elevación puede ser también debida a otras patologías. Por tanto, un valor de PSA elevado en sí mismo no es diagnóstico de un cáncer de próstata, aunque sí que es de gran ayuda al urólogo para su diagnóstico junto con otras pruebas como el tacto rectal. Ante un valor elevado de forma aislada de PSA es recomendable confirmar estos niveles elevados pasado un tiempo, y otra prueba que se puede realizar es el llamado PSA libre.

Guiñales y cols ¹, realizaron el estudio analítico del valor pronóstico del PSA en pacientes diagnosticados de carcinoma de próstata, demostrando que existe una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de PSA y el estadio tumoral. Sandoval Jimenez y Cols ^{2,3}, concluyeron que el tacto rectal sigue siendo un examen importante en el pesquiasaje para el diagnóstico del adenocarcinoma de próstata y aunque el PSA tiene un margen de error, cuando sus cifras sobrepasan los 10 ng/mL en el pesquiasaje, existen grandes posibilidades de que el paciente presente un adenocarcinoma de próstata. En el Estudio realizado en México, año 2011, "Detección de Cáncer de Próstata mediante biopsia guiada por Ecografía transrectal: Experiencia de 10 años, hallazgos histopatológicos y correlación de variables", Hugo Torres y Cols ²⁷,

de 317 pacientes sometidos a biopsia, se encuentra que el valor de la Escala de Gleason se fue incrementando conforme se incrementa la edad, lo que significa que a mayor edad, mayor PSA y mayor puntaje Gleason. El estudio de Ormachea y cols⁹, realizado en Bolivia en el año 2009, los autores afirman que el 20% de los pacientes con diagnóstico de Hiperplasia prostática tienen niveles de PSA elevados y 34.4 % de pacientes con diagnóstico de Cáncer prostático tienen PSA elevado. Benedetti I. y cols, realizaron un estudio en el año 2012 en Cartagena Colombia, denominado “Asociación entre puntaje de Gleason, nivel de PSA, DPSA y volumen prostático en una serie de pacientes con adenocarcinoma de próstata” concluyen que, la presencia de adenocarcinoma está relacionada con un mayor nivel de antígeno prostático específico (PSA), así como con mayor nivel de densidad del antígeno prostático específico (DPSA). Por el contrario, el volumen prostático aislado no presentó esta asociación. Los niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml cuando la DPSA es menor de 0,15 ng/ml/cc, se asociaron a menor riesgo de cáncer. No se encontró una correlación directa entre el puntaje de Gleason en las biopsias transrectales y el nivel de PSA, relación que tampoco fue encontrada con el volumen prostático y la DPSA.

Con los resultados analizados en estos trabajos, se plantea la posibilidad de realizar futuras investigaciones en nuestro medio, que estudien tanto la validez del PSA como test de screening, así como, un marcador pronóstico, para lo cual proponemos un estudio a nivel poblacional que incluya a todos los pacientes con carcinoma prostático, que permitan estudiar la posible asociación entre los niveles del PSA y la patrones histológicos del adenocarcinoma prostático.

1.2 Fundamentos

1.2.1 Marco Teórico:

La próstata es una glándula de tamaño y forma de nuez situada en la base de la vejiga de los varones. Produce una secreción ligeramente ácida que aporta una serie de compuestos al semen como citrato, fosfatasa ácida o antígeno prostático específico, que intervienen entre otras funciones en la coagulación y

licuefacción del semen. La próstata se hipertrofia con bastante frecuencia a partir de cierta edad (generalmente después de los 45 años) ya sea en su totalidad o a nivel de sus lóbulos, asiento predilecto de neoplasias malignas y por su rica vascularización sanguínea y linfática suele presentar metástasis rápidamente. El adenocarcinoma de próstata es uno de los tumores más frecuentes en varones. La incidencia de este cáncer aumenta con la edad. Algunos son de crecimiento lento y no tienen manifestaciones clínicas durante toda la vida, mientras que otros tienen un crecimiento más agresivo y pueden metastatizar.

Es la forma más frecuente de cáncer en varones y es responsable del 29% de los cánceres en Estados Unidos en 2007 ³⁴. Sin embargo, el cáncer de próstata está empatado con el cáncer colorrectal por su mortalidad y fue responsable del 9% de las muertes por cáncer en estados Unidos en 2007, la incidencia del cáncer de próstata latente es todavía mayor y aumenta desde un 20% entre la 5ª y 6ª década de vida hasta un 70% aproximadamente entre la 7ª y 8ª década. En las autopsias, aumentan sustancialmente con cada década de la vida a partir de los 50 años (20%) y hasta los 70-80 años (70%) ⁸. De hecho, en estudios realizados en autopsias a pacientes fallecidos por otras causas, se demuestra que la incidencia es progresivamente creciente hasta llegar a los 80 años, donde el 80% de los pacientes que fallecen por otras causas tienen cáncer de próstata en diferentes etapas de la enfermedad.

Hay algunas notables diferencias raciales en esta enfermedad que producen cierto desconcierto. Es extraordinariamente rara en los asiáticos, Esta enfermedad es incluso prevalente entre los sujetos de raza negra que tienen la incidencia más elevada en los 24 países que disponen de datos relativamente fidedignos sobre la mortalidad. De hecho, Kahaut y cols ³⁵, encontraron una mayor incidencia de este tipo de cáncer en los individuos de raza negra que en los de la blanca, siendo más baja en los de raza amarilla, permanecen sin estar bien aclarados, las causas de estas diferencias étnica. En diversos trabajos revisados se describe un incremento en la incidencia de esta enfermedad en la población negra siendo el doble que la población blanca y asiática.

Se puede observar en estudios publicados en Internet (Aspectos clínico-epidemiológicos del cáncer de próstata), que 57,6 % de los pacientes estudiados tienen antecedentes familiares de cáncer de próstata y 42,4 % no lo presentaban. Se plantea que en varones con dos o más parientes directos en primer grado tienen entre 5 y 10 veces más riesgo que la población general. Diferentes estudios comunican una elevada incidencia de cáncer prostático entre los consanguíneo de pacientes con este tipo de enfermedad de manera reciente, se identificaron formas familiar y hereditaria de cáncer de próstata, la forma heredada presenta una herencia autosómica dominante por un gen de alta penetración aún raro. En un estudio realizado en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud de Lambayeque se establece que para el cáncer de próstata, el único factor significativo para asociación con la enfermedad, fue el antecedente familiar, con un OR = 4,87. En Europa informan que los hombres con un hermano o padre que había desarrollado cáncer de próstata fueron 2.5 veces más propensos a desarrollar cáncer de próstata que los hombres sin antecedentes familiares¹¹. El consumo de alcohol, fumar y el número de hijos no estuvo asociado con el riesgo de cáncer de próstata ¹³. lo mismo concuerda con los hallazgos por parte del Centro para el control y prevención de enfermedades, resalta que solo tres factores de riesgo han sido considerados: la edad, antecedente familiar y la raza y están investigando respecto a alimentación rica en grasa poliinsaturada, niveles de hormonas masculinos y agentes ambientales (residuos de pesticidas en alimentos, exposición industrial y ocupacional) ¹⁴.

El cáncer de próstata es generalmente asintomático. Dentro de los síntomas más frecuentes por los que el paciente acude en busca de ayuda están relacionados con la obstrucción ocasionada por el tumor en el tracto urinario inferior, sobresale la polaquiuria nocturna con 53,2%, seguida en orden por la micción demorada (40.8%) y retención de orina para 8% respectivamente. La hematuria se presenta en el menor de los casos (2,4%), otros síntomas como dolores óseos generalizados y sensaciones parestésicas en miembros inferiores, aparecieron en menor número pero nos alertan de que no puede excluirse la presencia de metástasis en estos casos generalizados aparecen en

menor número de pacientes pero nos alertan de que no puede excluirse la presencia de metástasis en estos casos. En esta enfermedad no existe un patrón sintomático específico habitualmente se presenta con los síntomas propios de una hiperplasia prostática benigna con un primer periodo en el que aparece polaquiuria nocturna y disuria que evoluciona con posterioridad hacia la retención de orina.

El principal método de diagnóstico del cáncer de próstata ha sido el tacto rectal sin embargo su sensibilidad es limitada pues la neoplasia puede asentarse primariamente en zonas de difícil acceso al tacto y, por otra parte existen procesos benignos que pueden simular un tacto pétreo o casi pétreo como son las calcificaciones, los cálculos o ciertas áreas de fibrosis por lo cual sería recomendable combinar el tacto rectal considerado como positivo o sospechoso con la ecografía transrectal, los cuales combinadamente pueden definir con claridad estas alteraciones. La biopsia de próstata guiada por ecografía es el método de elección para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata, se considera un método seguro y usualmente se realiza en forma ambulatoria. Es un método invasivo que consiste en tomar muestras de ambos lóbulos prostáticos a través de un transductor sonográfico con una aguja de biopsia. Aunque el procedimiento parezca doloroso típicamente causa un pequeño malestar, porque un pequeño instrumento en forma de pistola inserta y extrae la aguja en una fracción de segundos, la biopsia se realiza en unos 15 minutos, se toman varias muestras de biopsias en diferentes áreas de la próstata, normalmente se muestran entre 6 y 12 muestras, para tener una muestra representativa de la glándula que pueda mostrar la afectación de la próstata por el cáncer. Hasta 18 muestras se puede tomar en algunos pacientes. En nuestro Hospital se extrae por sextantes en cada lóbulo.

El diagnóstico definitivo de cáncer de próstata se establece con el examen histopatológico de estas biopsias transrectales ⁴⁷, para establecer el grado, se emplea el método más usado (Sistema de Gleason) ⁴⁸. Este Sistema de evaluación se fundamenta en el patrón arquitectural del adenocarcinoma, Se utilizan cinco patrones básicos (numerados del 1 al 5), para generar una suma

histológica, obtenida de los dos patrones dominantes, ésta puede oscilar entre 2 y 10 ⁴⁹. En el grado 1, representa los tumores mejor diferenciados, las glándulas neoplásicas son uniformes y de aspecto redondeado y se organizan en nódulos bien delimitados. Por el contrario en el grado 5, no muestran diferenciación glandular y las células tumorales infiltran el estroma en forma de cordones, sabanas y nidos. Los demás grados se encuentran entre éstos dos. La mayoría de los tumores tienen más de un patrón, se suma el patrón dominante con el otro menor y se obtiene un grado o puntuación. En consecuencia, los tumores mejor diferenciados tienen una puntuación de Gleason (1+1) 2 y los pobremente diferenciados Gleason (5+5) 10. Estas puntuaciones se combinan y clasifican en grupos con comportamiento biológico similar, de forma que los grados 2-4 corresponden con el adenocarcinoma bien diferenciado, el 5-6 a adenocarcinoma moderadamente diferenciado, el grado 7 con el cáncer moderadamente o pobremente diferenciado y el 8-10 con el tumor de alto grado o adenocarcinoma pobremente diferenciado, que es avanzado y es improbable que se curen. La gravedad del cáncer aumenta a medida que las células malignas recién formadas pierden su diferenciación ⁸.

La clasificación es también el método histopatológico más ampliamente utilizado y aceptado para brindar información sobre el pronóstico del cáncer de próstata, los análisis univariados y multivariados casi siempre identifican el grado de Gleason como uno de los predictores más significativos. La clasificación histopatológica según Gleason es la siguiente:

GX No se puede evaluar el grado de diferenciación.

G1 Bien diferenciado (anaplasia débil): Gleason 2–4

G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada): Gleason 5–6

G3-4 Pobremente diferenciado/indiferenciado(marcada anaplasia): Gleason 7-10

El puntaje de Gleason entre 5 y 7 es el más común, éstos siempre incluyen un patrón 3, el puntaje de Gleason 7 resulta de la combinación de un patrón de alto grado, corresponde a un carcinoma pobremente diferenciado, estos pacientes tienen una evolución intermedia entre los que tienen 5 a 6 y los de 8 a 10, se considera que es de peor pronóstico cuando el patrón predominante es 4. El puntaje de Gleason 8 se relaciona con estadíos clínicos avanzados, donde el tumor no se encuentra confinado a la próstata. Mientras que los

puntajes de Gleason 9 y 10, se asocian a enfermedad clínicamente detectables por fuera de la próstata ⁴³. En la guía clínica sobre el cáncer de próstata de la Asociación Europea de Urología³⁶, según la convención internacional actual, la puntuación de Gleason (modificada) de cánceres detectados en una biopsia de próstata corresponde al grado de Gleason del componente de carcinoma predominante (más extenso) más el mayor grado, con independencia de la extensión (sin regla del 5 %). Cuando el carcinoma consta en gran medida de un carcinoma de grado 4/5, ha de ignorarse la identificación de una porción pequeña (< 5 % del carcinoma) de glándulas de grado 2 o 3 de Gleason.

Es ampliamente reportado que el grado histológico tumoral es uno de los factores pronósticos independientes más importante en pacientes con adenocarcinomas primarios de la próstata. Una graduación adecuada y reproducible es de vital importancia, pues el puntaje de Gleason presenta una directa relación con invasión capsular y de vesículas seminales, compromiso ganglionar linfático y de márgenes quirúrgicos; lo que permite junto a otras variables predecir adecuadamente el comportamiento biológico del tumor expresado como recurrencia local, metástasis a distancia y supervivencia³⁷⁻³⁸.

Clásicamente se ha considerado que los adenocarcinomas con un patrón histológico típicamente acinar están originados en el lóbulo periférico de la glándula, a partir de los acinis prostáticos. Más del 95% de las neoplasias de las glándulas prostáticas pertenecen a este grupo de adenocarcinomas prostáticos, el resto representan variantes histológicas, que en ocasiones pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial ²¹⁻²³. El sector externo es el sitio donde se origina el adenocarcinoma microacinar clásico ²⁴, imita en su diferenciación, en mayor o menor grado a los acinos y pequeños conductos de la próstata, es el más frecuente, constituyendo el 95% de las neoplasias prostática, puede variar en su grado de diferenciación desde tumores anaplásicos, hasta tan bien diferenciados ²³. El patrón histológico de tipo sólido, papilar o cribiforme surgen inicialmente de la proliferación de células atípicas hacia la luz de los conductos excretores de las glándulas prostáticas periféricas. El patrón cribiforme tiene grandes luces irregulares, angulosas y con escaso componente epitelial. Dentro del pronóstico, algunos autores consideran que la variante cribiforme tendría menor agresividad que las

restantes ²⁵. El patrón de adenocarcinoma mucóide, definido por la presencia de células tumorales sueltas o en nidos flotando en lagos de moco o presencia de glándulas dilatadas ocupadas por moco. Son positivos al PSA y fosfatasa ácida ²³, tiene pobre respuesta al tratamiento hormonal y las recaídas son frecuente ¹⁹⁻²⁰, su incidencia es 0.4% de todos los adenocarcinomas prostáticos²² y corresponde a la gradación de Gleason 4. En el patrón histológico hipernefroide, las glándulas fusionadas y muy pequeñas, con patrón de crecimiento infiltrativo e irregular, se asemejan al carcinoma de células renales, (grado de Gleason 4).

El análisis más importante para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata es el antígeno prostático específico (PSA) ⁵¹, El PSA fue primariamente identificado e informado por Wang y cols. en 1979. Esta glicoproteína es una proteasa sérica de 34.000 daltons de peso molecular y es específica del tejido epitelial prostático⁵³, codificada en el cromosoma 19, miembro de la familia del gen de la calicreína humana que es producido casi exclusivamente por las células epiteliales de la próstata y que participa en la disolución del coágulo seminal ⁴⁶. Su producción depende de la presencia de andrógenos y del tamaño de la glándula prostática. Prácticamente es una proteína de síntesis exclusiva en la próstata. Una pequeñísima parte de este PSA pasa a la circulación sanguínea y es precisamente este PSA que pasa a la sangre el que se mide para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata. Los niveles de PSA en sangre en los varones sanos son muy bajos, del orden de millones de veces menos que el semen, y se elevan en la enfermedad prostática. Los valores de referencia para el PSA sérico varían según los distintos laboratorios, aunque normalmente éstos se sitúan por encima de 4 ng/ml. En un paciente hospitalizado los niveles pueden disminuir hasta un 50%. La eyaculación o el ejercicio físico también pueden modificar los niveles de PSA. Otra causa de elevación transitoria de los niveles de PSA sérico es el masaje prostático o la biopsia de próstata.

A efectos prácticos, tiene especificidad de órgano, pero no de cáncer. Por tanto, las concentraciones séricas pueden aumentar en presencia de hipertrofia benigna de próstata (HBP), prostatitis y otras enfermedades no malignas. El

valor de PSA como variable independiente es un mejor factor predictivo de cáncer que los hallazgos sospechosos en el Tacto rectal o la Ecografía transrectal. En los últimos años, es el principal criterio usado para decidir si un paciente debe ser llevado a biopsia, pues se acepta que su nivel elevado se relaciona con el riesgo de cáncer ¹⁰. El valor de 4ng/ml se considera como el umbral por encima de la cual se debería realizar una biopsia, aunque la especificidad de la prueba es pobre cuando los valores de PSA están por debajo de 10 ng/ml. Entre el 25-40% de varones con PSA de 4-10ng/ml padecerán de cáncer y 60-75% serán biopsias innecesarias ¹¹⁻¹². La incidencia de cáncer en pacientes con PSA por encima de 10 ng/ml es alto, Keetch et al ¹² quienes demostraron un rendimiento diagnóstico de la biopsia entre 20-30% cuando los niveles de PSA se encontraban entre 4-10ng/ml. que se incrementó hasta 50-70% cuando la concentración de PSA era mayor a 10 ng/ml.

1. 2. 2 Marco Referencial:

Los pacientes mayores de 70 años tienen un riesgo elevado de padecer de adenocarcinoma, La mayoría de los estudios epidemiológicos sugieren que la incidencia del cáncer de próstata se ha incrementado a lo largo de los años, pero esto puede deberse en parte al perfeccionamiento de la detección y comunicación de los casos de cáncer de próstata. El 92% de los hombres con diagnóstico de cáncer de próstata sobreviven al menos 5 años, y el 67% sobreviven al menos 10 años.

Un objetivo importante para el futuro es desarrollar nuevas formas de tratamiento que sean eficaces contra la población de células resistentes a hormonas. El descubrimiento de estos fármacos representará un adelanto importante en la terapéutica de esta enfermedad. Actualmente, en Europa y en E.E.U.U. se está utilizando la terapia genética para tratar estos cánceres.

El Tacto Rectal, la Ecografía Transrectal y el PSA, solos o en conjunto, pueden ser utilizados para identificar a pacientes con cáncer de próstata. Estas pruebas usadas solas carecen de sensibilidad y especificidad y si se utilizan de forma conjunta la sensibilidad y la especificidad aumentan, pero siguen siendo relativamente pobres.

1.3 Formulación del Problema:

¿Existe asociación entre los niveles elevados de PSA con los diferentes grados de agresividad según la Escala de Gleason y los patrones histológicos, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2010?

1.4 Objetivos de la Investigación

1.4.1 Objetivo General:

- Estudiar la asociación entre los niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) con los diferentes grados de agresividad según la Escala de Gleason y los patrones histológicos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2010.

1.4.2 Objetivos Específicos:

- Determinar qué proporción de pacientes con antígeno prostático específico (PSA) por encima de 4ng/ml. son histológicamente negativos a Adenocarcinoma de Próstata.
- Determinar histológicamente la escala de Gleason en todos los casos de adenocarcinoma en pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2010.
- Determinar la presencia de los patrones histológicos predominantes en los pacientes con adenocarcinoma en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2010.
- Determinar histológicamente la extensión extraprostática del adenocarcinoma en los pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2010.

- Estudiar la relación que existe entre los valores elevados de antígeno prostático específico con los puntajes de la Escala de Gleason.
- Relacionar los niveles elevados de Antígeno Prostático Específico con los patrones histológicos del Adenocarcinoma prostático.

1.4.3 Evaluación del Problema:

El reconocimiento de los niveles elevados de Antígeno Prostático Específico así como la evaluación de los informes histológicos de las biopsias prostáticas de los pacientes, es de importancia para tomar medidas dirigidas al tratamiento así como medidas preventivas.

1.4.4 Justificación e Importancia del Problema.

Se han realizado muchos trabajos para estudiar la relación del PSA encontrados en niveles altos en todos aquellos pacientes sometidos a biopsia, debido a los elevados riesgos que significa tener PSA mayor de 4 ng/ml en los pacientes con enfermedad prostática, los estudios concluyen que es un factor de riesgo establecido que indica neoplasia maligna de próstata. Sin embargo, la asociación de los valores elevados de PSA con los patrones histológicos y “los grados de agresividad según la Escala de Gleason” no han sido suficientemente investigados en nuestro medio.

Conocer el comportamiento del antígeno prostático específico permitiría identificar grupos de pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer de próstata, y al mismo tiempo, permitiría adoptar medidas preventivas para disminuir el importante problema que supone esta enfermedad.

Actualmente tenemos pocos estudios realizados en nuestro medio en cuanto a las frecuencias de esta enfermedad y es necesario tener todos los reportes, para tomar medidas adecuadas, como campañas de información para prevención, reconocimiento de las lesiones.

II MATERIAL Y METODOS

2.1 Diseño del estudio

Estudio de diseño retrospectivo, descriptivo.

2.2 Materiales

2. 2.1 Universo

Los pacientes que integraron el estudio fueron aquéllos cuya información clínica consignaba niveles de PSA mayores a 4 ng/ml y diagnóstico clínico *a descartar neoplasia maligna de próstata*. La unidad de análisis estuvo constituida por los pacientes provenientes del servicio de Urología al servicio de Anatomía Patológica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, que cumplieron con los criterios de inclusión, se realizó durante el periodo de 12 meses del año 2010.

Se seleccionó a los pacientes mediante la revisión minuciosa de todos los casos archivados en el departamento de anatomía patológica que correspondan a aquéllos con patología prostática y con valores elevados de PSA. Se encontraron 679 casos.

A los pacientes seleccionados se les aplicó la ficha de recolección de datos (Anexo 1). Se recopilaron datos como: Nombre, edad, diagnóstico clínico, nivel de PSA, e histopatología de las lesiones.

Se creó una base de datos en el programa Excel para introducir la información recolectada de las fichas de recolección de datos y se analizaron utilizando las pruebas estadísticas.

2.2.2 Muestra de estudio

La muestra de estudio la conformaron todos los pacientes con informes anatomopatológicos y respectivos valores de PSA>4ng/dl sometidos a biopsia

transrectal y RTU. De los 679 se seleccionaron 290 casos (42.71%), de éstos solo 220 contaron con valores de PSA conocidos y cuantificados.

2.2.3 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 45 años con diagnóstico clínico e histopatológico de enfermedad prostática realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo enero a diciembre del 2010.
- Pacientes con estudios de PSA elevados sometidos a biopsia prostática.
- Pacientes con diagnóstico de Cáncer prostático y PSA elevado sometidos a tratamiento paliativo (RTU).

2.2.4 Criterios de exclusión:

- Pacientes portadores de Adenocarcinomas incidentales.
- Pacientes con antecedentes de otras cirugías previas a la glándula prostática u otras patologías urogenitales (IRC, hidronefrosis, pielonefritis)
- Paciente con PSA mayor a 4ng/ml, en los cuales no se cuenta con los informes de las biopsias ni pieza quirúrgica o viciversa, por lo que no es posible establecer la correlación PSA-Gleason

2.3 Ficha de Datos

Para este trabajo se elaboró una ficha de datos para dar respuesta a los objetivos del estudio, incluyéndose en su estructuración todas las variantes del adenocarcinoma de próstata, puntaje de Gleason, datos de la biopsia que sugieran extensión extraprostática, permeación perineural y los procedimientos realizados sean biopsias, RTU, prostatectomías radicales o adenomectomías/prostatectomías simples, adenocarcinomas incidentales procedentes de pacientes con diagnóstico clínico de hiperplasia benigna de próstata.

Posteriormente se confeccionó una tabla en Excel considerando todas las variables a evaluar.

2.4 Procesamiento y Análisis de Datos:

Se realiza un análisis descriptivo de la información a través de frecuencias (absolutas y relativas) y medidas resumen (promedio, mediana y rango).

La asociación entre los valores de PSA y el Gleason score agrupado se representa a través de un gráfico de cajas, en el cual se usa la transformación logarítmica del PSA debido a la amplitud del rango de sus valores, esta transformación no afectará las características del análisis. Para contrastar que, la probabilidad de que el PSA sea alto en el grupo Gleason score 5-6 es igual a la probabilidad de que sea alto en el grupo Gleason score 7-10, se usó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, esto debido a la gran asimetría que presenta la distribución de los valores de PSA.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró para una diferencia significativa. En el análisis de los datos se usó el software estadístico R (<http://www.r-project.org>).

III. RESULTADOS

Se revisaron los informes anatomopatológicos y las solicitudes del servicio de Urología de los pacientes que contaban con valor de PSA mayor a 4 ng/dl que fueron sometidos a biopsia o RTU del servicio de patología quirúrgica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo comprendido entre enero a diciembre del 2010.

Se recolectaron 679 casos, se excluyó 69 (10.16%) prostatectomías radicales. De los 610 casos restantes solo 290 (42.71%) correspondían a biopsias con diagnóstico de Adenocarcinoma, 28 (4.12%) a adenocarcinomas incidentales y 292 (43.00%) a prostatectomías con diagnósticos de hiperplasia glandular benigna, hiperplasia de células basales, hiperplasia glanduloquistica, hiperplasia adenomatosa, hiperplasia estromal, prostatitis crónica (cuadro 1).

Cuadro 1. Casos PSA - Patologías prostáticas 2010

	Número	%
Adenocarcinoma	290	52.13
Adenocarcinoma incidental en prostatectomías simples	28	
Prostatectomías simples	292	47.87
TOTAL	610	100

De los 610 casos estudiados con PSA>4ng/dl, 292 (47.87 %) fueron negativos para neoplasia maligna y 318 (52.13%) fueron reportados como adenocarcinoma de próstata. Según el ministerio de Salud “ de los 4 142 casos nuevos de cáncer de próstata a nivel nacional; EsSalud tiene una cobertura que alcanza al 21,4% de la población nacional, por lo que se espera que en EsSalud se traten 691 pacientes anualmente”. Nuestra cifra encontrada representa el 46% y se concentra en el Hospital Edgardo Rebagliati-EsSalud. A nivel nacional representa el 7.68%

Los pacientes procedían de diferentes policlínicos de la Red EsSalud, no se tuvo acceso al valor del PSA en 70 pacientes por lo que fueron excluidos, la muestra con la que se finalmente se trabajó fue de 220 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (cuadro 2).

Cuadro 2

	Número	%
PSA conocido	220	75.86
PSA no conocido	70	24.14
TOTAL	290	100

De los 220 pacientes, 205 (93.18%) se realizaron biopsia y 15 (6.82%) fueron sometidos a RTU como tratamiento sintomático/paliativo y a la vez como diagnóstico (cuadro 3).

Cuadro 3

	Número	%
Biopsia	205	93.18
RTU	15	6.82
TOTAL	220	100

Características de los pacientes en estudio se muestran en la Tabla N° 1. La edad promedio de los pacientes es de 72.1 años siendo la edad mínima encontrada de 49 años y la máxima de 89 años. La mediana de los valores de PSA es de 17 ng/ml (rango, 4.3 a 1000 ng/ml). Hubo 205 pacientes (93.2%) sometidos biopsia y 15 pacientes (6.8%) sometidos a RTU. En 2 pacientes (0.9%) el Gleason score fue 5, en 68 pacientes (30.9%) fue 6, en 71 pacientes

(32.3%) fue 7, en 42 pacientes (19.1%) fue 8, en 30 pacientes (13.6%) fue 9 y en 7 pacientes (3.2%) fue 10.

Tabla N° 1. Características.

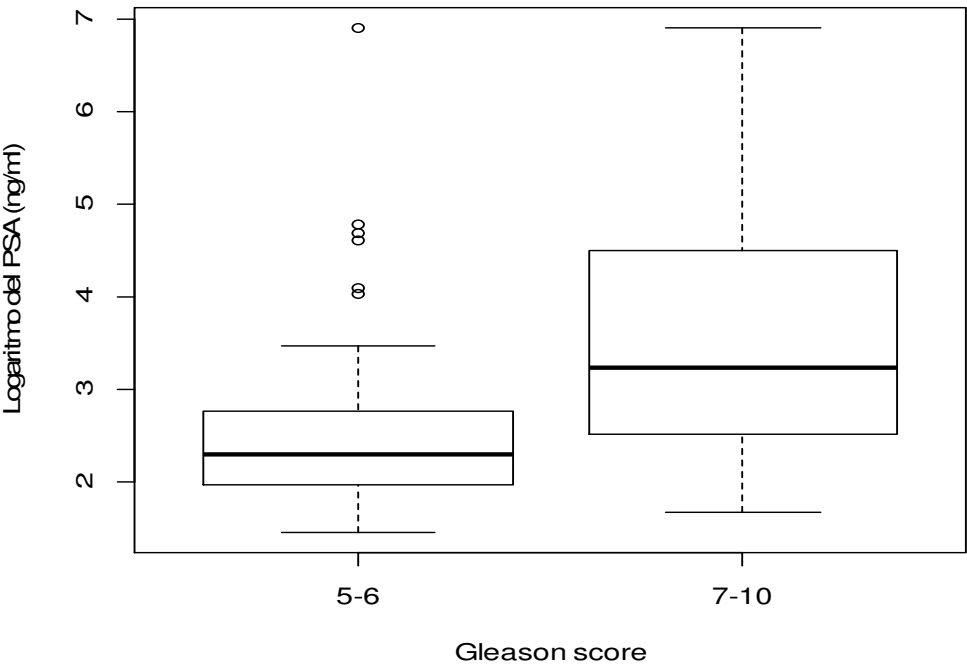
	Frecuencia	Porcentaje
Edad, años		
Promedio / Rango		72.1 / [49-89]
PSA, ng/ml		
Mediana / Rango		17 / [4.3-1000]
Procedimiento		
Biopsia	205	93.2
RTU	15	6.8
Gleason score		
5	2	0.9
6	68	30.9
7	71	32.3
8	42	19.1
9	30	13.6
10	7	3.2

Según la Clasificación Gleason de los 220 pacientes, El 31.82 % (70) de los pacientes con adenocarcinoma se encontraron en el rango medianamente diferenciado (Gleason 5-6); y el mayor grupo ,esto es, el 68.18% (150) representaban los adenocarcinomas pobremente diferenciados (Gleason 7-10). El grupo de pacientes con Gleason score 7-10 muestra un rango intercuartílico (que abarca el 50% central de los valores de PSA) de valores de PSA más amplio que el grupo de pacientes con Gleason score 5-6. En el grupo de pacientes con Gleason score 5-6 hubo 6 pacientes con los siguientes valores

de PSA atípicos, representado el 2.7% de los datos: 56 ng/ml, 60 ng/ml, 100 ng/ml, 108 ng/ml, 120 ng/ml, y 1000 ng/ml (Figura N° 1).

Figura N° 1

Diagrama de cajas para el valor del logaritmo del PSA según Gleason score agrupado.



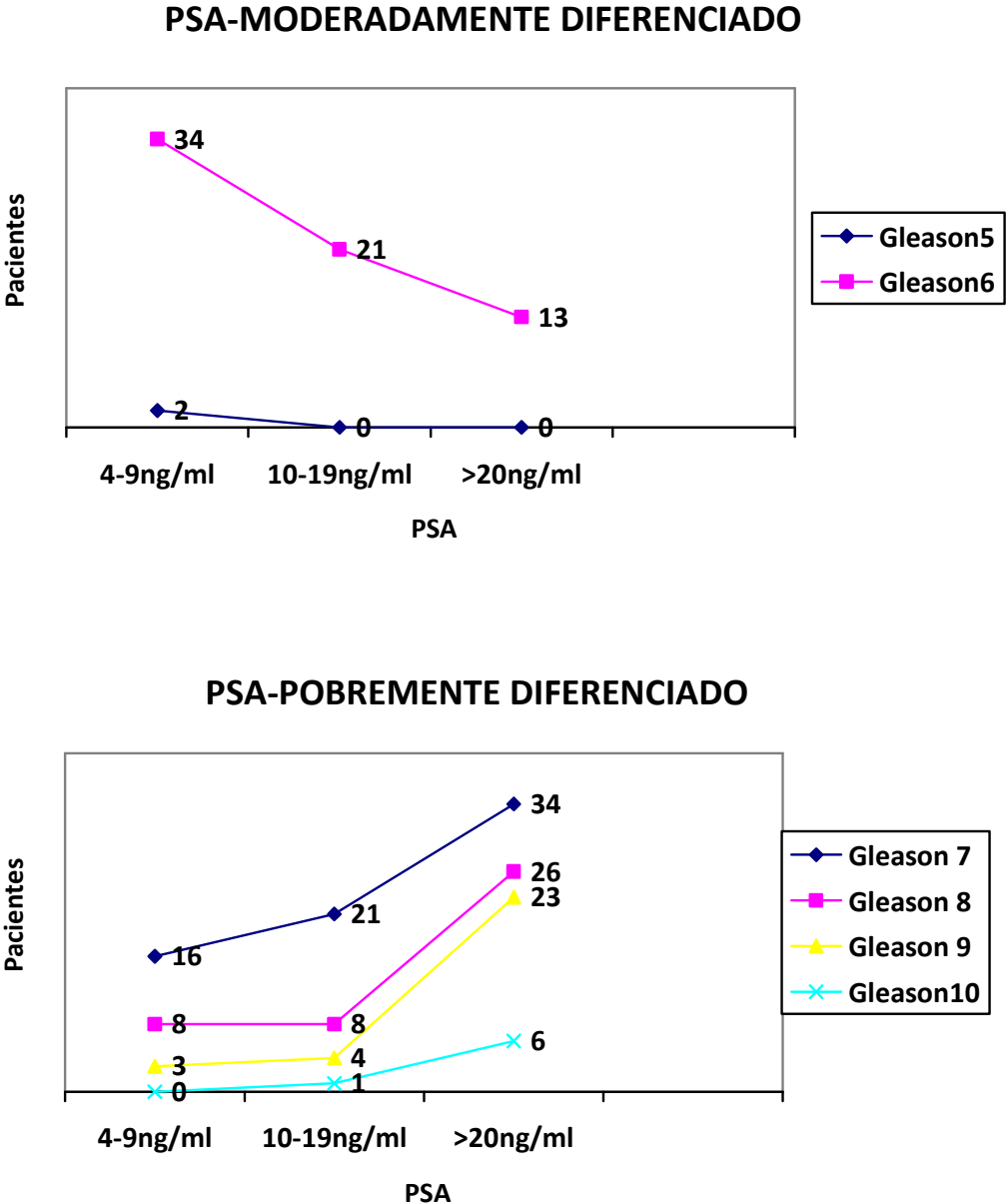
más alto que en el grupo Gleason score 5-6 ($p<0.05$).

Tabla N° 2. Comparación de los niveles medianos de PSA según Gleason score

Gleason score agrupado			
	5-6	7-10	p
PSA, ng/ml			
Mediana/Rango	9.9 / [4.3-1000]	25.5 / [5.3-1000]	<0.05

En la figura 2, se hace una distribución en grupos de los valores de PSA y se relaciona con el puntaje de Gleason.

FIGURA 2



Según la gráfica, al analizar el puntaje de Gleason y su correspondiente valor de PSA se observa 2 tendencias: la primera, a menor valor de PSA mayor número de pacientes con puntaje de Gleason 6 (moderadamente diferenciado).

La segunda, directamente proporcional, esto es, a mayor valor de PSA mayor puntaje de Gleason 7-10 (pobremente diferenciado). Esto nos explica la tendencia ascendente del PSA, a más valor de PSA, más puntaje de Gleason, más relación con Adenocarcinoma.

Con respecto a las variantes del adenocarcinoma (cuadro 4), se trabajó con 110 pacientes, que fueron histológicamente clasificables en patrones o variantes.

Cuadro 4

	GLEASON					
VARIANTE	6	7	8	9	10	TOTAL
Microacinar común	13	17	0	2	0	32
Microacinar / mixta (1)	10	25	5	0	0	40
Cribiforme	0	2	5	1	0	8
Sólido nodular	0	0	1	5	2	8
Sólido / mixta (2)	0	2	8	5	1	16
Hipernefroide	0	1	3	0	0	4
Escirro fibroso	0	0	0	0	1	1
Mucoide	0	0	1	0	0	1
TOTAL	23	47	23	13	4	110

(1) más áreas sólida-nodular-cribiforme-hipernefroide

(2) más áreas hipernefroide-cribiforme

En 23 pacientes (20.90%) los patrones histológicos corresponden a la clasificación Gleason G2 (medianamente diferenciado), y el mayor grupo lo representan 87 pacientes (79.10%) que corresponden a G3-G4 (pobrementemente diferenciado).

Se encontraron patrones histológicos puros o mixtos de adenocarcinoma prostático. Se encontró que el patrón microacinar mixto es la más frecuente, esto es, aquella biopsia constituida por microacinar común combinado con otros patrones como cribiformes, focos hipernefroides, comedocarcinoma, sólidas, células pequeñas, área de células espumosas y focos de anillo de sello, mientras que la variante pura lo conforma únicamente el patrón microacinar común, y es la segunda más frecuente.

El patrón histológico sólido-mixto, al igual que el microacinar mixto, está constituido por adenocarcinoma de patrón sólido combinado con otros patrones como cribiformes, hipernefroides, comedocarcinoma y focos de anillo de sello, áreas de necrosis.

Cuadro 5

VARIANTE	PSA (ng/ml)			TOTAL
	4-9	10-19	+20	
Microacinar comun	9	10	6	25
Microacinar / mixta (1)	3	1	22	26
Cribiforme	1	1	6	8
Solido nodular	0	2	6	8
Sólido / mixta (2)	1	3	1	5
Hipernefroide	1	0	2	3
Escirro fibroso	0	0	1	1

Mucoide	1	0	0	1
TOTAL	16	17	44	77

(1) más áreas sólida-nodular-cribiforme-hipernefroide

(2) más áreas hipernefroide-cribiforme

El cuadro 5, relaciona estos patrones histopatológicos con el valor de PSA, como se mencionó previamente debido a no contarse con el valor real del PSA se excluyó a 33 pacientes y se trabajó solo con 77 pacientes.

En los patrones histológicos más frecuentes, el valor del antígeno prostático específico (PSA) tiene expresiones diferentes. En los pacientes correspondientes al patrón microacinar común, la segunda más frecuente se asocian a niveles de PSA menores a 20ng/ml.

En cambio, la variante microacinar mixta, la más frecuente, se asocia a niveles de PSA mayor o igual a 20ng/dl, al igual que los patrones histológicos cribiforme, sólido nodular, hipernefroide y escirro.

El patrón histológico sólido-mixta está asociado a niveles intermedios de PSA (10-19ng/ml.)

Un caso particular es la variante mucoide, que se asocia a valores menores de PSA, esto es, entre 4-9ng/ml.

La extensión extraprostática es el término recomendado para indicar la presencia de tumor mas allá de los límites de la próstata. La extensión extrapróstata se define como la presencia de carcinoma mezclado con tejido adiposo periprostático o sobrepasando el contorno de la próstata, por ejemplo,

Cuadro 6

GLEASON	PERMEACION PERINEURAL	%	GLEASON	INFILTRACION A TEJIDO PERIPROSTATICO	%

2-4	0	0	2-4	0	0
5-6	12	14.46	5-6	3	16.67
7-10	71	85.54	7-10	15	83.33
TOTAL	83	100	TOTAL	18	100

en el paquete vasculonervioso o la porción anterior de la próstata. La invasión del cuello de la vejiga. Tanto las biopsias informadas con permeación perineural e infiltración extraprostática, estuvieron asociados a clasificación Gleason pobremente diferenciado (cuadro 6).

Al hacer la evaluación con el valor de antígeno prostático específico (PSA), del total de pacientes (290) se encontró 71 casos con permeación perineural y 15 casos con extensión extraprostática.

Cuadro 7

PSA (ng/dl)	PERMEACION PERINEURAL	%	INFILTRACION A TEJIDO PERIPROSTATICO	%
4 - 9	12	16.90	1	6.67
10 - 19	15	21.13	3	20.00
+ 20	44	61.97	11	73.33
TOTAL	71	100	15	100

En ambos casos, se asociaron a niveles de PSA>20ng/dl.

IV DISCUSION

En nuestro país, el cáncer de próstata se presenta con tasas de incidencia moderadas pero en crecimiento, este hecho se correlaciona con el incremento de la esperanza de vida y la longevidad según lo manifestado por el Ministerio de Salud ³, la mayoría de los casos se detecta en estadíos avanzados y anualmente se registra un promedio de 4142 casos nuevos de cáncer de próstata a nivel nacional. La seguridad social tiene una cobertura que alcanza al 21,4% de la población nacional ⁵, nuestras cifras encontradas referentes al cáncer de próstata representan el 46% de la cobertura de EsSalud y se concentra en el Hospital Edgardo Rebagliati. A nivel nacional el 7.68% de los casos de cáncer de próstata se detectan y tratan en la Red Rebagliati.

El cáncer es típicamente acinar y el sector externo es el sitio donde se origina el adenocarcinoma microacinar clásico²⁴, es el más frecuente constituyendo el 95% de las neoplasias prostáticas, puede variar en su grado de diferenciación²³ y constituir patrones histológicos como hipernefroide, sólidos, papilar o cribiforme, que en ocasiones pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial ²¹⁻²³.

En nuestro estudio, encontramos estos diferentes patrones histológicos del adenocarcinoma prostático, el 65.45% tienen componente glandular acinar (cuadro 4). De éstos, el microacinar mixto es la más frecuente y se considera mixto, porque el patrón microacinar común se combina con otros patrones como el cribiforme, sólido, hipernefroide, comedocarcinoma y focos de anillo de sello; por otro lado, el patrón microacinar común lo constituye únicamente el patrón microacinar común y es la segunda más frecuente. Un tercer grupo lo constituye el patrón histológico sólido mixto y también se encontró otros patrones poco comunes conformando el 34.55% restante. De estos últimos, el patrón cribiforme (8 casos) tendrían buen pronóstico; según el estudio realizado por Monica F. y cols ²⁵ y el único caso que se clasificó como patrón histológico mucoide, tendría mal pronóstico y representa el 0.45% de los casos de adenocarcinoma prostático concordante con los estudios realizados sobre esta variante ²⁰⁻²².

Para el diagnóstico definitivo del cáncer de próstata, éste se establece con los exámenes histopatológicos de las biopsias transrectales debiéndose aplicar el Sistema de Gleason, de acuerdo con la cual los cánceres se clasifican en cinco grados. Debido a ello, el puntaje de Gleason presenta un importante rol pronóstico ya que permite predecir el estadio patológico, infiltración capsular, invasión de vesículas seminales y compromiso de ganglios linfáticos. En consecuencia, la gradación precisa del adenocarcinoma prostático es un componente fundamental en la planificación de las diferentes opciones terapéuticas ²⁶. Arellano L. y cols ²⁶. demostraron que existe una buena correlación entre el puntaje de Gleason de la biopsia por punción y el de la pieza de prostatectomía radical. Es por ello, que resaltamos la importancia de una biopsia de próstata.

Como se evidencia en el cuadro 1, las 290 biopsias de nuestro trabajo fueron evaluados por el anatomopatólogo y se obtuvo las diferentes puntuaciones de la Escala de Gleason; en la tabla 1 encontramos que el 68.18% de las biopsias se ubican en la gradación pobremente diferenciado del adenocarcinoma prostático (Gleason 7-10) y 31.82% se encontraban en el grupo medianamente diferenciado o Gleason 5-6, y ningún paciente en Gleason 2-4 o bien

diferenciado. Estas cifras nos permiten corroborar lo manifestado por el Ministerio de Salud³ en lo referente a que es una enfermedad que usualmente se detecta a partir de la quinta década de vida (55 años en adelante) y en nuestro país, la mayoría de los casos es detectada en estadios avanzados (estadios clínicos III y V); también estos resultados nos permite predecir el pronóstico en relación con el riesgo de muerte por cáncer de próstata, de acuerdo a los estudios de Eggener y cols⁵² los pacientes con Gleason 6 o menos, el riesgo de mortalidad por cáncer de próstata en 15 o 20 años, es insignificante (1.2% o menos) y el riesgo de mortalidad por cáncer de próstata en hombres con Gleason de 8 a 10 es de 31% o más en 15 a 20 años, en nuestro trabajo encontramos que el 31.82% de los pacientes estudiados (Gleason 5-6) tendría bajo riesgo de muerte, por el contrario, el 68.18 % de los pacientes estudiados (Gleason 7-10) tendrían mayor riesgo de muerte.

Con respecto a la extensión extraprostática, término recomendado para indicar la presencia de tumor más allá de los límites de la próstata o infiltrando al paquete vasculonervioso, es de vital importancia una graduación adecuada y reproducible, pues el puntaje de Gleason presenta una directa relación con la invasión capsular y de vesículas seminales, compromiso vascular, ganglionar linfático y perineural; lo que permite junto a otras variables predecir adecuadamente el comportamiento biológico del tumor expresado como recurrencia local, metástasis a distancia y supervivencia. En el estudio realizado por Gutierrez C. y cols²⁸ se concluye que la invasión perineural es un factor pronóstico útil para la predicción de extensión extraprostática y afectación de márgenes en la pieza de prostatectomía radical, En nuestro trabajo, encontramos biopsias con permeación perineural e infiltración extraprostática, constituyeron 83 y 18 casos respectivamente (cuadro 6) y estuvieron asociadas a clasificación Gleason pobremente diferenciado; con estos hallazgos, podemos concluir y reiterar que un buen estudio de las biopsias es un factor pronóstico muy útil para la predicción de extensión extraprostática y ésta puede ser una herramienta útil en la mejora del diagnóstico preoperatorio y en la planificación del tratamiento²⁸.

El PSA es el análisis más importante para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata, no es específico de cáncer, puede encontrarse elevado además en casos de inflamación e infección prostática, hiperplasia prostática e instrumentación urológica reciente, por lo cual aunque es considerado un buen marcador tumoral para el cáncer de próstata, muestra ciertas limitaciones en su potencial diagnóstico⁵⁰. El valor de 4ng/ml se considera como el umbral por encima de la cual se debería realizar una biopsia, la incidencia de cáncer en pacientes con PSA por encima de 10 ng/ml es alto, en el estudio de Keetch y cols¹³ demostraron un rendimiento diagnóstico de la biopsia entre 20-30% cuando los niveles de PSA se encontraban entre 4-10ng/ml. y que se incrementó hasta 50-70% cuando la concentración de PSA era mayor a 10 ng/ml, Benedetti y cols⁴⁶ en su trabajo denominado Asociación entre puntaje de gleason, nivel de PSA, DPSCA y volumen prostático en una serie de pacientes con adenocarcinoma de próstata, demostraron, que la presencia de adenocarcinoma está relacionada con un mayor nivel de antígeno prostático específico (PSA). Visto estos antecedentes, en nuestro trabajo 63 pacientes tenían niveles de PSA entre 4-9ng/ml y 157 pacientes tenían niveles de PSA mayores de 10ng/ml. Estos resultados son concordantes con lo demostrado por Keetch y cols. Asimismo, con nuestros resultados podemos predecir que existe una alta probabilidad de metástasis en los 157 pacientes, debido a que nuestros pacientes presentaban niveles de PSA>20ng/ml y extensión extraprostática, como se verá más adelante, y que son acordes al estudio realizado por Okolo CA y cols²⁹ quienes concluyeron que los niveles de PSA son significativamente altos en pacientes con metástasis que en pacientes con neoplasia localizadas.

La finalidad de nuestro estudio consistía en averiguar si los valores elevados de PSA se relacionaban con un determinado puntaje de Gleason. Hubieron algunos estudios al respecto, Al Shakarchi y cols¹⁷, asociaron niveles de PSA con la gradación de Gleason, compararon el nivel de PSA con la gradación de Gleason y encontraron pequeñas diferencias en esta relación, Gyasi Sarpang¹⁶⁻¹⁸ describieron una relación inversa entre ambos, Hugo Torres y cols, destacan

las asociaciones entre la edad, el PSA y el grado histopatológico de Gleason ²⁷. Benedetti y Cols ⁴⁶ concluyen, no se encontró una correlación directa entre el puntaje de Gleason en las biopsias transrectales y el nivel de PSA, relación que tampoco fue encontrada con el volumen prostático y la DPSA. Después de analizar nuestros cuadros estadísticos demostramos que la asociación entre los niveles de PSA y puntaje Gleason en biopsias transrectales fue significativa; el valor mediano de PSA en los grupos de Gleason score 5-6 fue de 9.9 ng/ml y en los grupos de Gleason score 7-10 fue de 25.5. Esto lo comprobamos en la Tabla N° 2, donde se muestra que el PSA en el grupo Gleason score 7-10 es significativamente más alto que en el grupo Gleason score 5-6 ($p < 0.05$) y la figura 2, expresa tendencias diferentes: la primera, a menor valor de PSA mayor número de pacientes con puntaje de Gleason 6 (moderadamente diferenciado). La segunda, directamente proporcional, esto es, a mayor valor de PSA mayor puntaje de Gleason 7-10 (pobremente diferenciado), por lo tanto, nosotros demostramos que existe asociación entre los niveles elevados de PSA y el grado de agresividad según el score de Gleason, nuestro estudio sugiere que a mayor valor de PSA, más puntaje de Gleason y más relación con Adenocarcinoma pobremente diferenciado.

Al igual que Guiñales y cols, en el año 2008 concluyeron que existe una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de PSA y el estadio tumoral, algunos trabajos señalan que la precisión predictiva del PSA aumenta en adición con otros factores, incluyendo estadio clínico y score de Gleason ^{32,33}. Nosotros quisimos establecer esa precisión predictiva adicionando como factor una variable más, como son *los patrones o variantes de adenocarcinoma pobremente diferenciado*. Al evaluar las variantes o patrones histológicos (cuadro 4), encontramos que la gran mayoría, el 79.10% se encontraban dentro de los adenocarcinomas pobremente diferenciado (G-3, G4) y 20.90% dentro de los adenocarcinomas medianamente diferenciados (G-2). Como se comentó anteriormente, la asociación entre niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) con el adenocarcinoma pobremente diferenciado de próstata fue significativa; sin embargo, al hacer la correlación entre los valores de PSA con las variantes o patrones histológicos no se encontró tal asociación, nosotros demostramos que los pacientes con patrón

microacinar común se asocian a niveles de PSA menores a 20ng/ml. y los pacientes que presentan patron microacinar mixto se asocian a niveles de PSA mayores de 20ng/dl. al igual que los patrones histológicos cribiforme, sólido nodular, hipernefroide y escirro. En cambio, la variante solido mixta, en su mayor parte se asocia a niveles de PSA entre 10 a 19 ng/ml. (cuadro 5).

Estas variaciones no fueron del todo aclaradas o estudiadas, en algunos estudios consultados concluyeron que la correlación entre el PSA y volumen parece claramente establecida. No obstante, existen ciertas dificultades para establecer una relación similar entre PSA y grado histológico³⁰. Para algunos parece ser que a medida que se pierde diferenciación celular y aumenta el grado de Gleason disminuye la producción neta de PSA por las células cancerosas³¹. En nuestra opinión, si nosotros demostramos que niveles elevados de PSA mayores a 20ng/ml se asocian a los patrones histológicos y que estas variantes o patrones histológicos se encuentran mayormente en adenocarcinomas pobremente diferenciados (cuadro 4 y 5) con permeación perineural y extensión extraprostática (cuadro 7) entenderíamos que son las células neoplásicas malignas las que elevan exponencialmente los niveles de PSA y no solo el volumen prostático. Mientras las células neoplásicas glandulares sean acinares o moderadamente diferenciadas, producirán moderada cantidad de PSA y mientras se hagan más sólidas surgirán mayor número de células y éstas, a su vez, producirán más PSA, planteamiento contrario a lo afirmado por Stamey y cols, mientras más pobremente diferenciado sea las células neoplásicas son poco productoras de PSA.

En el presente trabajo no asociamos variables como “volumen prostático”, densidad del PSA. Se debe realizar estudios en las prostatectomías radicales, no resultaría igual una pieza operatoria con menos de 5 mm³ de masa tumoral y un determinado valor de PSA con otra próstata que tenga 50mm³ de masa tumoral. Es llamativo el hecho que solo 290 pacientes resultaran positivo para adenocarcinoma, el resto de pacientes con valores de PSA mayores a 20 ng/ml ameritan ser sometidos a nueva biopsia particularmente si sus niveles de PSA no descienden en controles posteriores o si aumentan.

Por otro lado, se destaca la extrema variabilidad en los valores de PSA en tres pacientes; 2 biopsias con patrón hipernefroide (Gleason 8/10 y PSA 1000ng/ml, Gleason 7/10 y PSA 65.6ng/ml. y 1 procedente de RTU con Gleason 8/10 y PSA 8.8ng/ml). Además un paciente con patrón histológico escirro y componente fibroso con valor de PSA 35 ng/ml-Gleason 10/10 y un paciente con patrón mucoide (Gleason 8/10-PSA 5.7 ng/ml). Al igual que en otras investigaciones, estos casos representan un porcentaje mínimo, debiendo tener presente que los niveles de PSA se alteran con otras patología como hiperplasia, prostatitis o manipulación de la glándula. Por lo que no podemos concluir que el patrón mucoide es una variante del adenocarcinoma de próstata que es pobremente diferenciado y los niveles de PSA son muy bajos o las células neoplásicas son poco productoras.

V CONCLUSIONES

- 1) Si Existe asociación entre los niveles elevados de PSA con los grados de agresividad según la Escala de Gleason y los patrones histológicos.
- 2) El patrón histológico microacinar mixto es la más frecuente y con los patrones cribiforme, sólida, hipernefroide y escirro se asocian a adenocarcinoma pobremente diferenciado de próstata y a niveles de antígeno prostático específico mayores a 20ng/ml.
- 3) El patrón histológico microacinar común y sólida mixta se asocia a adenocarcinoma pobremente diferenciado de próstata y a niveles de antígeno prostático específico menores a 20ng/ml.
- 4) La permeación perineural y la extensión extraprostática se asocian a adenocarcinoma de próstata pobremente diferenciado y niveles de antígeno prostático específico mayor a 20 ng/ml.
- 5) Resultaron negativos a adenocarcinoma de próstata 47.87% del total de pacientes con niveles elevados de antígeno prostático específico.

VI BIBLIOGRAFIA:

1. Guiñales Diaz de Cevallos, J. Maturana Ibañez, V. Pérez Grande, MC. Riesgo Gil, F. Riquelme Oliveira, A. Trinidad Lucía, M. Tutor: Dr. Villagrasa. Estudio analítico del valor pronóstico del PSA en pacientes diagnosticados de Carcinoma de Próstata.
2. Dra. Odalys Sandoval Jiménez, Dra. Lourdes Santana Sarrhy y Dr. Mario Coll Ruiz, Valor del tacto rectal y el antígeno prostático específico en el pesquiasaje del adenocarcinoma de próstata Rev Cubana Cir v.41 n.4 Ciudad de la Habana oct.-dic. 2002.
3. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de la situación de salud del Perú, Dirección General de Epidemiología, Agosto 2009.
4. Edgardo Salinas Alva, Ebert Poquioma Rojas, y Rosina Hinojosa Ramírez. Manejo de las terapias hormonales para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado hormonodependiente: Evaluación Fármaco - Económica del tratamiento con Degarelix – Firmagon ® frente a Triptorelina genérica. Acta Med Per 28(4) 2011.

5. Ministerio de Salud. Informe de Gestión: Avances y Retos. Exposición del Señor Ministro de Salud ante el Consejo Nacional de Salud, Abril 2011.
6. Factores de Riesgo de Cáncer de Próstata, Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B. 2004.
7. Quiroa Fernando, Prevención y diagnóstico de cáncer de próstata. Departamento de Urología del INEN, Agosto 2010.
8. Robbins and Cotran. Pathologic Basic of Disease. Seventh edition.
9. Peggy Ormachea Salcedo, Rómulo Sanchez, Juan Calisaya, Lili Salcedo, 2009. Utilidad del PSA total como Método de Tamizaje para el diagnóstico de hiperplasia prostática y carcinoma prostático. Hospital Obrero 1, Bolivia,
10. Al-Azab R, Toi A, Lockwood G, Kulkarni G, Fleshner N. Prostate volume is strongest predictor of cancer diagnosis at transrectal ultrasound-Guided prostate biopsy with prostate-specific antigen values between 2.0 and 9.0 ng/mL. Urology. 2007;69:103-107.
11. Soto-Cáceres V, Neciosup Puican E, Ascurra Revilla E. Factores de riesgo de Neoplasia prioritarias en una Red Asistencial de la Seguridad Social. 2007.
12. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum PSA values. J Urol. 1994;151:1571-1574.
13. Cox B, Sneyd M, Paul C, Delahunt B, Skegg D. Vasectomy and risk of prostate cancer. JAMA. 2002; 287(23):3110-3115.
14. CDC Factores de riesgo de cáncer de próstata disponible en http://www.cdc.gov/spanish/cancer/prostate/basic_info/risk_factors.htm.
15. Tilki D, Schlenker B, John M, et al. Clinical and pathologic predictors of Gleason sum upgrading in patients after radical prostatectomy: Results from a single institution series. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2009;29(5):508-514.
16. Gyasi-Sarpong K, Boateng K, Aboah K, Opoku P, Adu Gyamfi M. Correlation of Pre-operative Prostate Specific Antigen (PSA) With

Gleason Grading in Prostate Cancer Diagnosis. *Urology* 2008;72 (suppl):S122-S123.

17. Al Shakarchi J A, Wasfi D. Audit of PSA and Gleason scoring in prostatic carcinoma. *European Urology Supplements*. 2009;8:567.
18. Giannarini G, Scott C A, Moro U, Pertoldi B, Beltrami C A, Selli C. Are PSA density and PSA density of the transition zone more accurate than PSA in predicting the pathological stage of clinically localized prostate cancer? *Urologic Oncolo*. 2008;24(4):353-360.
19. Franks LM, O Shea JD, Thomson AER, Mucin in the prostate. A histochemical study in normal glands latent, clinical and colloid cancer. *Cáncer* 1964; 17:983-1991.
20. Epstein JI, Lieberman PH. Mucinous adenocarcinoma of the prostate glands. *Am J Surg Pathol* 1985;9 : 299-308.
21. Picazo MI, Formas especiales de Carcinoma de Próstata, Volumen 29, Número 2, 1996.
22. Ro JY, Grignon DJ, Ayala AG et al, Mucinous adenocarcinoma of the prostate, histochemical and inmunohistochemical study. *Hum. Pathol* 1990; 21: 593-600.
23. Morelli, Adrian- Coimbra, Ferrari, Franz – Scorticati, H Carlos. Neoplasias de Próstata poco frecuentes. Vol. 55 – N° 4 – 1990.
24. Ackerman, B.; Rossi, J.: *Surgical Pathology*. Mosby Company, St. Louis. Séptima Edición. Volumen 2: 931-948.
25. Monica F. Fodor y Eduardo E. Alonso : Carcinoma intraductal de la próstata. *Rosario, Argentina* 74: 100-106, 2008.
26. Arellano L, Castillo O, Metrebián E. Concordancia diagnóstica del puntaje de Gleason en biopsia por punción y prostatectomía radical y sus consecuencias clínicas. *Chile* 2004; 132: 971-978.
27. Torres H. Gonzales C. Bieletto O. Detección de cáncer de próstata mediante biopsia guiada por ultrasonido transrectal: Experiencia de 10 años. Hallazgos histopatológicos y correlación de variables. *México* 2011; 1: 11-20.
28. Gutiérrez C, F. Terrasa, G. Briones, G. Conde, I. Fuentes, F. Hidalgo, J. Bestard, M. Rebassa. El papel pronóstico de la invasión perineural en la biopsia prostática *Actas Urológicas Españolas*, Vol.35, Issue 6, 347-353

29. Okolo C A, O M Akinosun, O B Shittu, E O Olapade-Olaopa, L I Okeke, E E Akang, J O Ogunbiyi. Correlation of Serum PSA and Gleason Score in Nigerian Men with Prostate Cancer. African Journal of Urology Vol. 14 (1) 2008: pp. 15-22 .
30. Partin A.W., Carter H.B. et al.:Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. J Urol, 143:747-752, 1990.
31. Stamey T.A., McNeal J.E.: Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh P.C. et al.-Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, Vol. II: 1159-1221, 1992
32. . Kleer E., Larson-Keller J.J. et al.: Ability of preoperative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. Influence of clinical stage and tumor grade. Urology, 41:207, 1993.
33. Koss L.G.: The puzzle of prostatic carcinoma. Mayo Clin Proc, 5:193-197, 1988.
34. Jemal A et al: Cáncer Statistics, 2007. CA Cáncer J Clin 57-43, 2007.
35. Kahout J y otros Risk Factors in carcinoma of the prostate, CAS lek cek 134 (21) 679-680 nov 1 1999.
36. A. Heidenreich (presidente), M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni C. Guía Clínica sobre el Cáncer de Próstata. European Association of Urology 2010.
37. Narain V, Bianco FJ Jr, Grignon DJ, Sakr WA, Pontes JE, Wood DP Jr. How accurately does prostate biopsy Gleason score predict pathologic findings and disease free survival?. Prostate 2001; 49: 185-90.
38. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: A multi-institutional update. JAMA 1997; 277: 1445-51.
39. Toktas G. Diagnostic. Value of prostate specific antigen density and free/total PSA ratio in detecting organ confined prostate. Cancer, Turkey. Teaching. Hospital Istambul. Br J Urol. International 2000;86, suppl 3, 93-131.

40. Benign mimics of prostatic adenocarcinoma on needle biopsy. Anat Pathol Gaudin PB, Reuter VE. 1997.
41. The differential diagnosis of prostatic carcinoma. Its distinction from premalignant and pseudocarcinomatous lesions of the prostate gland. Am J Clin Pathol Jones EC, Young RH. 1994.
42. National Cancer Institute. Prostate Cancer Prevention (PDQ). Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health.
43. Bostwick DG. Grading prostate cancer. Am J Clin Pathol. 1994;102:S38-56.
44. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Acta Urol Esp. 2009;33:113-126.
45. Moussa AS, Li J, Soriano M, et al. Prostate biopsy clinical and pathologic variables that predict significant grading changes in patients with intermediate and high grade prostate cancer. BJU Int. 2009;103:43-48.
46. Benedetti-Padrón I, Barrios-García L, Segovia-Fuentes J, Asociación entre puntaje de Gleason, nivel de PSA, DPSA a y volumen prostático en una serie de pacientes con adenocarcinoma de próstata. Febrero – 29 – 2012.
47. Humphrey PA. Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. J Clin Pathol. 2007;60:34-42.
48. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Modern Pathology. 2004;17:292-306.
49. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep. 1966;50:125-128.
50. Stephan C, Cammann H, Meyer H, Lein M, Jung K. PSA and new biomarkers within multivariate models to improve early detection of prostate cancer. Cancer Letters. 2007;249:18-29.
51. Gretzer MB, Partin AW: PSA markers in prostate cancer detection. Urol Clin North Am 30:677, 2013.
52. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, et al, Predicting 15-Year Prostate Cancer Specific Mortality After Radical Prostatectomy. Journal of Urology. 2011;185:869-875.

53. Schmidt J.D.: Clinical diagnosis of prostate cancer. *Cancer*, 221-224, 1992.

VII ANEXOS

ANEXO 1:

SERVICIO DE ARCHIVOS Y REGISTROS.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE LOS INFORMES ANATOMOPATOLOGICOS DE PACIENTES CON PATOLOGÍA PROSTATICA.

- N^º de Informe:
- Nombres:
- Edad:
- Procedencia:.....
- Diagnóstico clínico de ingreso:
- Antecedentes personales:
- Tipo histopatológico de las lesiones prostáticas:
 - Adenocarcinoma bien diferenciado
 - Adenocarcinoma medianamente diferenciado
 - Adenocarcinoma pobremente diferenciado
- Variantes o patrones histopatológicas:
 - Patrón sólido ()
 - Microacinar ()
 - Cribiforme. ()
 - Hiperfnefroide ()
- Grado de Lesión según Escala de Gleason:

G1 :

G2 :

G3 :

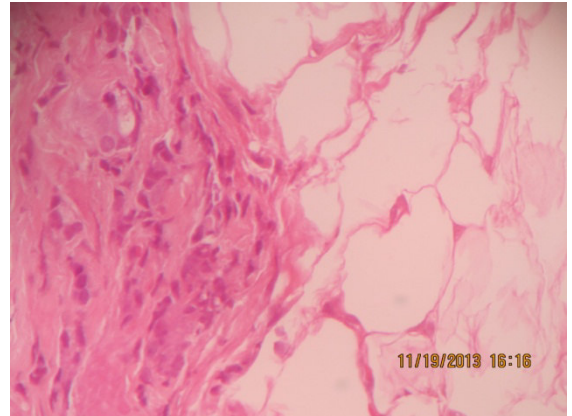
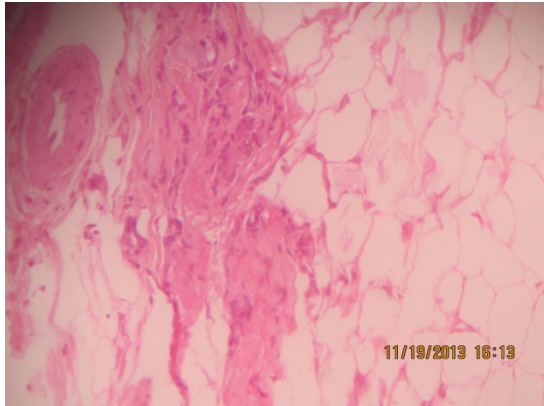
- Tipo de muestra:

Biopsia ()

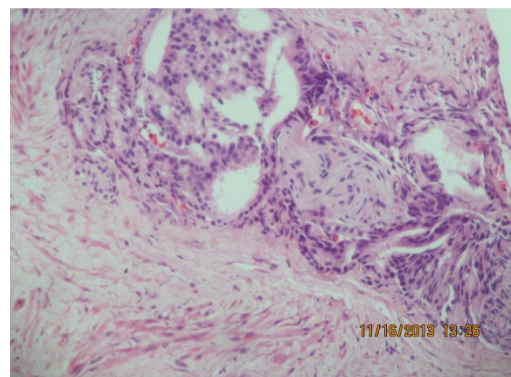
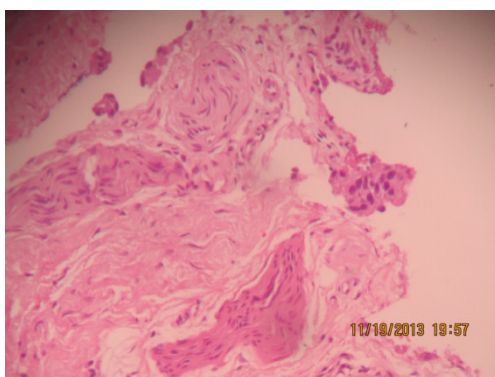
Resección transuretral: ()

Pieza operatoria: ()

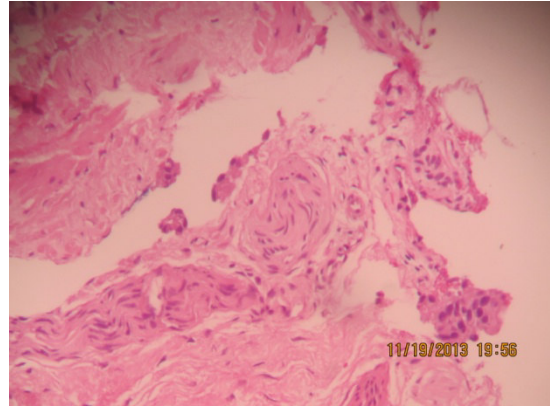
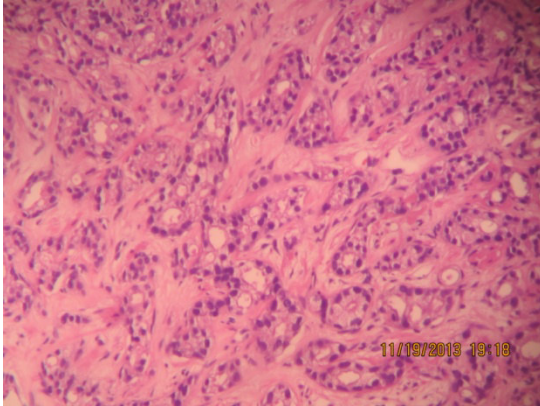
**INFILTRACION
EXTRAPROSTATICA**



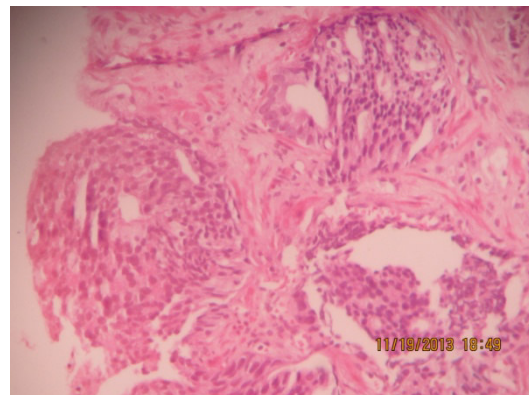
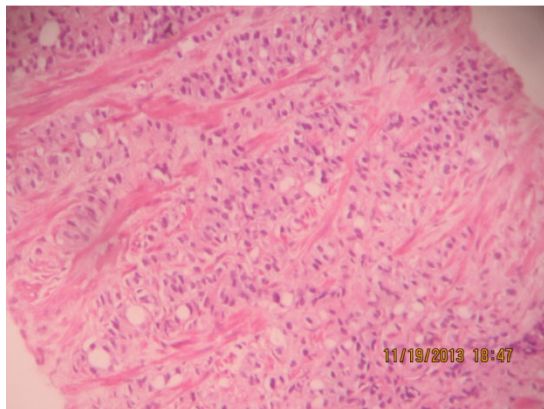
**PSA 234 PERMEACION
PERINEURAL**



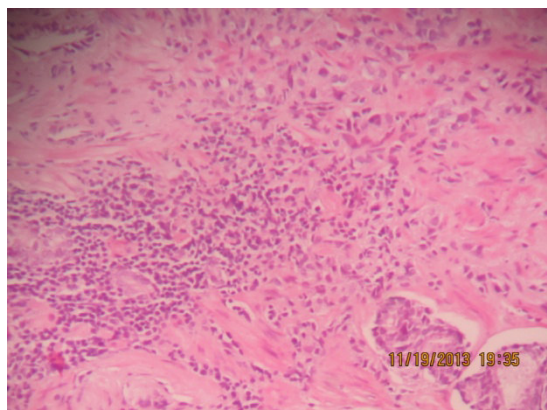
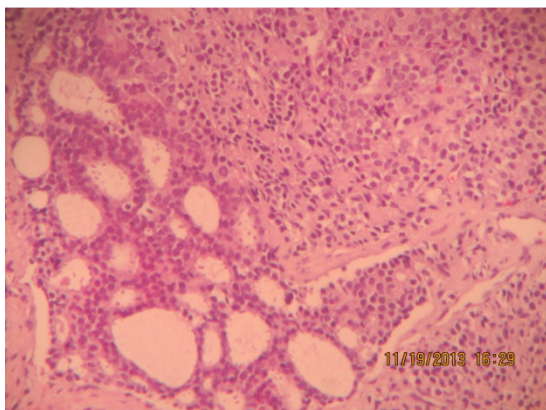
PATRON MICROACINAR COMUN PERMEACION PERINEURAL PSA 1000



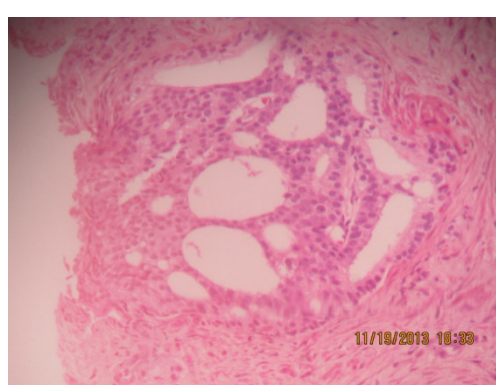
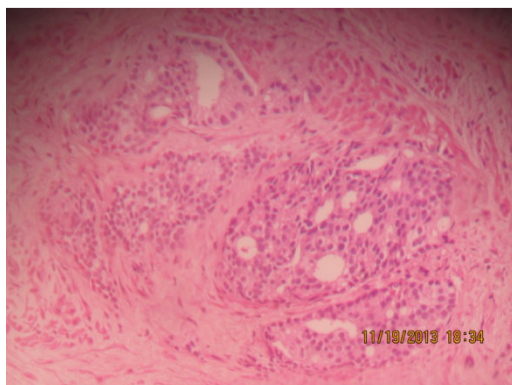
PATRON MICROACINAR COMUN AREAS SOLIDAS Y CRIBIFORMES PSA 1000



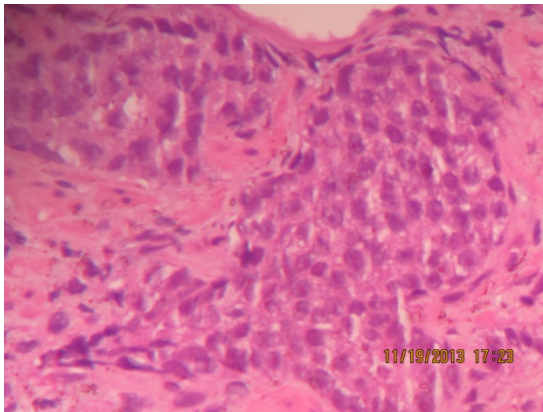
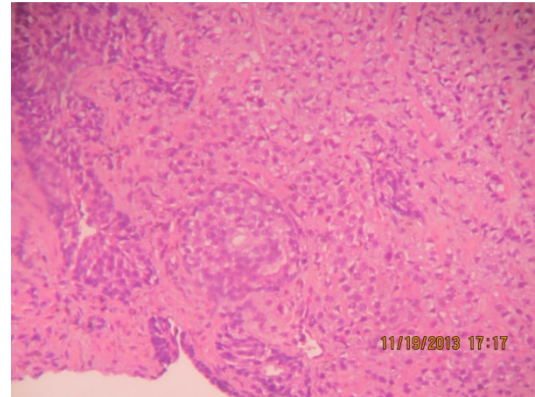
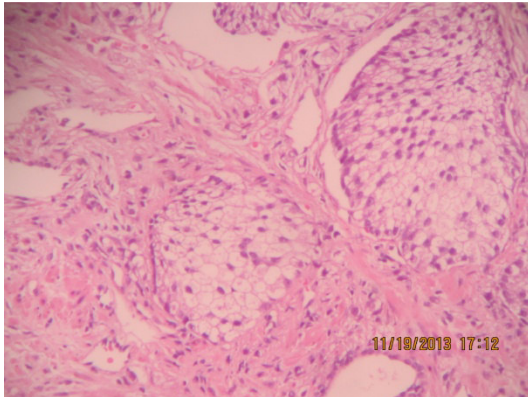
MICROACINAR COMUN AREAS CRIBIFORMES PSA 150



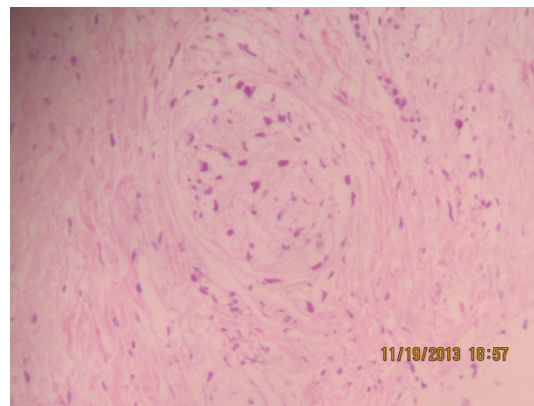
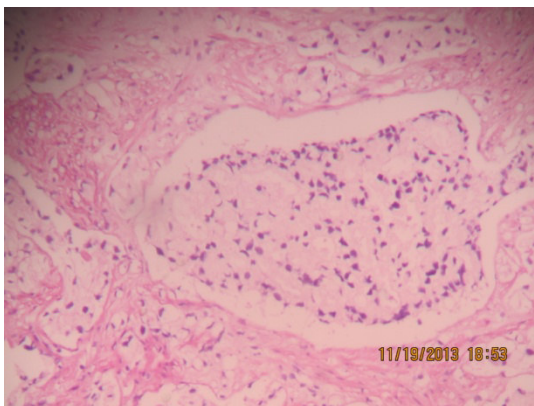
PATRON CRIBIFORME PSA 6

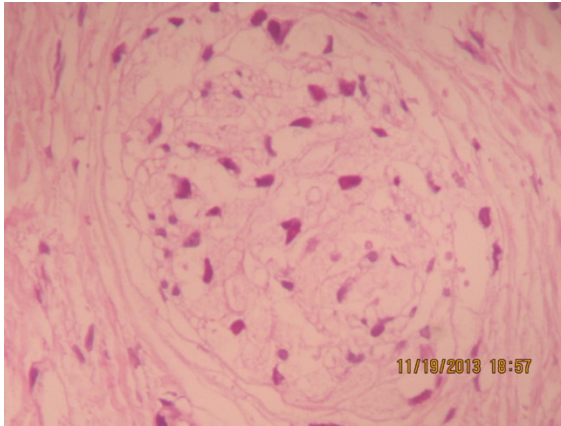


PATRON SOLIDO PSA 58

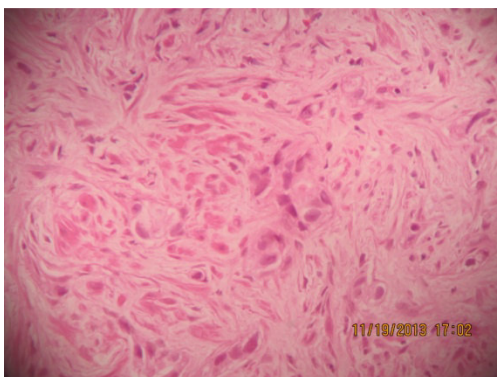
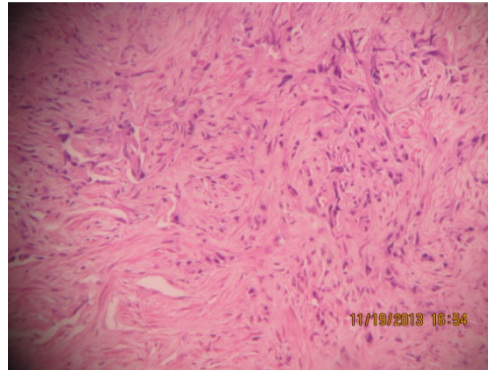
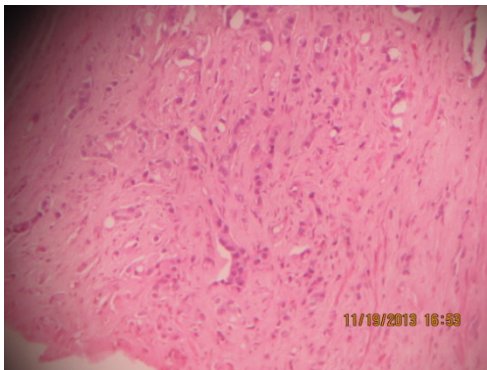


PATRON HIPERNEFROIDE PSA 1000

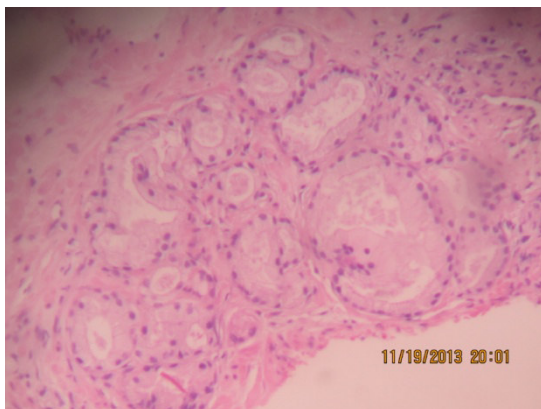
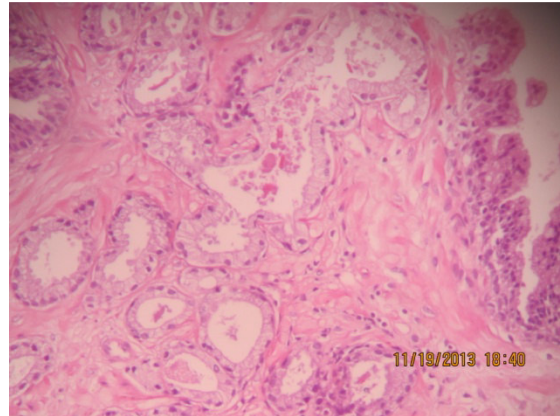
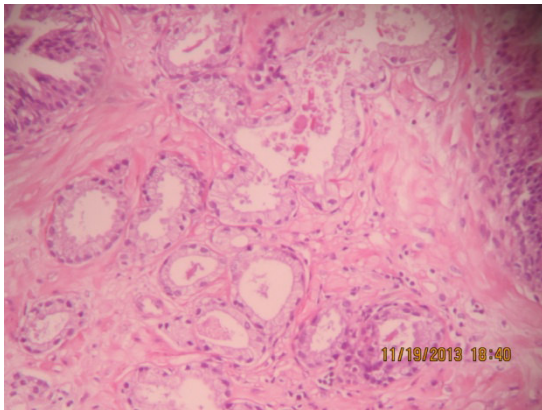




PATRON ESCIRRO CON COMPONENTE FIBROSO PSA 35



PATRON MUCOIDE



INFLAMACION CRONICA

